Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Breslau
(Dir. Prof. Dr. Stepp)

Über die Resorption von Salicylsäure durch die Haut aus Salhumin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Max Wolff,
Breslau

Breslau 1933

Gedruckt
mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Nothmann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stepp

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Die Grundlage für ein Verständnis der Resorption von Substanzen durch die Haut ist von Filehne geschaffen worden. Die Resorption durch die Haut ist im wesentlichen abhängig von der Aufnahmefähigkeit der Epidermis. Zwar können auch Stoffe durch die Ausführungsgänge der Haut und durch die Haarbälge resorbiert werden. Jedoch sind die Mengen, die auf diesem Wege aufgenommen werden, so unbedeutend, daß sie bei den Fragen, welche die Resorptionsfähigkeit der ganzen Haut betreffen, nur eine geringe Rolle spielen.

Nach Filehne ist die Haut als eine Diffusionsmembran aufzufassen, die mit Cholesterinfetten durchtränkt ist und an ihrer äußeren Fläche von Fett und Hauttalg überzogen wird. Nur solche Stoffe können durch sie diffundieren, die sich in den die Membran durchtränkenden und überziehenden Flüssigkeiten lösen oder sich mit ihnen verbinden. Der Resorption von Jod, Schwefel und Campher z. B. steht auf der ganzen Körperoberfläche kein Hindernis entgegen. Darauf beruht die bereits sehr alte Methode der Inunktion von Arzneimitteln in Salbenform, bei der ja der wirksamen Substanz durch das fetthaltige Vehikel die Möglichkeit gegeben wird, die Haut zu passieren. Diese auf rein empirischem Wege gefundene Methode der Arzneibeibringung hat ja z. B. in Form der antiluetischen Schmierkur schon vor langer Zeit ihre praktische Verwendung gefunden. Die Wirkung auf die Krankheitserscheinungen ließ auch ohne Klärung der Resorptionsverhältnisse in qualitativer und quantitativer Hinsicht durch rohe Empirie den Schluß zu, daß eine Resorption von Quecksilber in befriedigendem Ausmaße stattfände.

Erst in neuerer Zeit ging man dazu über, die Faktoren, die bei der Resorption von in Salbenform verabreichten Arzneimitteln wirksam sind, näher zu bestimmen. Ältere Versuche von Leube zeigten bereits, daß Fett in erheblichem Ausmaß von der Haut resorbiert werden kann, in solchen Mengen unter Umständen, daß man daran dachte, den gesamten Fettbedarf perkutan decken zu können. Diese Versuche sind in neuerer Zeit von Stejskal wieder aufgenommen worden. Er berichtet über seine Erfahrungen mit dem komplexen Nährpräparat „Dinutron", das aus Fett, Kohlehydraten und Proteinen nebst Vitaminen besteht, und von dem leicht 200 g täglich durch dreimalige 15—20 Minuten dauernde Einreibung perkutan einverleibt werden können. Dadurch sollen zirka 1350 Kal. des Stoffwechsels gedeckt werden. Diese Angaben stehen im Widerspruch zu den Erfahrungen von Winternitz, Henderson und Crofutt. Nach diesen Autoren ist die täglich resorbierbare Fettmenge nicht mehr als $^1/_{1500}$ des auf die Haut eingeriebenen Fettes.

Als Salbengrundlage ist jedoch Fett anderen Stoffen weitaus überlegen, eine Tatsache, die bereits von Bourget festgestellt werden konnte und durch Kionka und Sauerland volle Bestätigung gefunden hat.

Nach der Ansicht von Unna können Salben überhaupt nur bis in die mittlere Hornschicht gelangen. Ihrem weiteren Vordringen in die Lymphgefäße der Cutis wird durch die cholesterin- und ölsäurereiche, basale Hornschicht ein unüberwindliches Hindernis entgegengesetzt. An den Haarbalgmündungen gelangen Salbenvehikel nur etwa bis in die Tiefe der Talgdrüsenmündungen. Der Nachweis der in die Epidermis eingedrungenen Öle und Fette wurde durch Färbung derselben mit anschließender histologischer Untersuchung erbracht.

Moncorps hat nun in seinen Versuchen den Beweis angetreten, daß die Zusammensetzung einer Salbengrundlage von ausschlaggebender Bedeutung für ihre Resorptionsfähigkeit ist. Es spielen dabei die Faktoren: Hydrophilie, Wasserkapazität, Wasseradsorption und Wasserbindungsvermögen eine große Rolle. Bei Kühlsalben z. B. kommt es weniger darauf an, wieviel Wasser die Salbe enthält, sondern vielmehr auf die Verdunstungsverhältnisse, die von der Zusammensetzung der Salbe abhängig sind. Beeinflußt durch die moderne Kolloidchemie ging man dazu über, Emulsionen als Salbengrundlagen zu benutzen. Es sei hier nur kurz darauf hingewiesen, daß man Öl-Wasser-Emulsionen herstellen kann, bei denen Öl die disperse oder innere Phase und Wasser die geschlossene oder äußere Phase darstellt, und solche, bei denen Wasser die disperse und Öl die geschlossene ist. Auf die einzelnen Theorien der Emulgierung und die Methoden ihrer Herstellung braucht hier nicht näher eingegangen zu werden.

Wenn bisher nur von Salbengrundlagen die Rede war, so kommt nunmehr zu den meisten Salben ein neuer Faktor hinzu, nämlich das Medikament oder die Substanz, der die Grundlage als Vehikel dient. Es kann vorkommen, daß eine Emulsion, die gute Resorptionsbedingungen aufwies, durch den Zusatz eines solchen Medikamentes in den emulgatorisch antagonistischen Typ umschlägt. In vielen anderen Fällen aber besitzt gerade dieser Zusatz die Fähigkeit, von sich aus resorptionsfördernd zu wirken. Meistens beruht die erhöhte Resorbierbarkeit auf Keratolyse.

Eins der ältesten Keratolytika ist die Salicylsäure. Sie greift nicht, wie Menschel an vergleichenden Quellungsversuchen an Haaren, Nägeln und Haut zeigen konnte, an der Keratinsubstanz selbst an, sondern wahrscheinlich an den Hornalbumosen. Menschel nimmt als Vorbedingung für die eigentliche Salicylsäurewirkung eine Auflockerung der Epidermis an. Erst nach Durchfeuchtung und Quellung der Hornalbumosen kommt es zu den unter dem Bilde der Keratolyse verlaufenden Koagulations- und Peptisationsvorgängen. Es kommt zu einer Retecytolyse durch Kolliquation, wobei die Zellen des Rete nicht vollständig aufgelöst werden, sondern in einen erhöhten Reizzustand gebracht werden und so die Anregung zur Neubildung erhalten. Das Stratum corneum ist von „Quellungsstraßen" durchzogen. Nach Hodara tritt ein intercelluläres Oedem der Stachel- und Körnerschicht auf. Diese Schicht wird nekrotisiert und stößt sich unter Neubildung mit zahlreichen Mitosen ab. Zu einer

massenhaften Auswanderung vielkerniger Leukocyten kommt es dabei nicht, dagegen zu einer starken Gefäßerweiterung und einer Proliferation der perithelialen und intervaskulären Bindegewebszellen. Die Salicylsäure soll die Fähigkeit haben, die Chromatinsubstanz der Zellen selbst anzugreifen und zu schädigen.

Daß die freie Salicylsäure von der Haut unschwer resorbiert wird, ist wohl eine unbestrittene Tatsache. Hingegen sind nach Kionka Verbindungen der Salicylsäure nur soweit resorptionsfähig, als aus dem Salicylat Salicylsäure freigemacht wird, was im allgemeinen sehr leicht geschieht. Der Gehalt an Alkali oder Seifen in der Salbengrundlage wirkt demnach störend auf die Resorption infolge Umwandlung der freien Salicylsäure in Salicylate.

Neben der freien Salicylsäure sind naturgemäß diejenigen Salicylverbindungen perkutan resorptionsfähig, die lipoidlöslich sind, wie Ester und Amine der Salicylsäure. Die Untersuchungen von Moncorps stimmen mit den Feststellungen von Kionka weitgehend überein auch in bezug auf das Ausmaß der Resorption. Lediglich hinsichtlich der Salicylsäure-Ester steht Moncorps auf dem Standpunkt, daß sie als solche von der Haut resorbiert und unverändert vom Organismus wieder ausgeschieden werden.

Die Tatsache der Esterresorption zeigte Impens am Spirosal, dem Monoglykolester der Salicylsäure. Er fand dabei eine Resorption von 15,9 Prozent der aufgetragenen Mengen.

Von großer Bedeutung für das Ausmaß der Resorption ist es nun, in welcher Form die Salicylsäure auf die Haut gebracht wird. Appliziert man sie z. B. in wässriger Lösung in Form permeabler, feuchter Verbände auf die Haut, so tritt weder eine starke Keratolyse noch eine nennenswerte Resorption auf. Eine wesentliche Vermehrung tritt schon ein, wenn man den Verband so abdeckt, daß er wasserundurchlässig, also impermeabel wird. Bei den gewöhnlichen Fettsalben, die, wie vorhin bereits erwähnt, eine gute Salbengrundlage darstellen, kommt man nach Sauerland zu folgenden Resorptions- bzw. Ausscheidungsergebnissen:

Stunden				
26	1. Methyl. salicyl.	+ Ad. suill.	=	0,4 %
24	„ „	+ Vaselin	=	0,49 %
16	„ „	+ Ad. Lanae	=	0,11 %
30	2. Spirosal	+ Ad. suill.	=	0,17 %
38	„	+ Vaselin	=	12,19 %
34	„	+ Ad. Lanae	=	15,42 %
30	3. Saligenin	+ Ad. suill.	=	2,58 %
26	„	+ Vaselin	=	0,18 %

Moncorps jedoch konnte zeigen, daß die Resorption steigt, sobald man Emulsionen als Salbengrundlage anwendet. Diese Emulsionen ahmen infolge ihrer Zusammensetzung und ihrer Verdunstungsverhältnisse impermeable Verbände nach. Er zeigt, daß die keratolytische Wirksamkeit der Salicylsäure in Emulsionsform (Physiol, Eucerin) schon bei einer Konzentration von 0,5—1 Prozent auftritt, während bei der Benutzung von Lanolin und Vaselin eine 5prozentige, bei Adeps suillus und Pasta

Zinci sogar eine 15prozentige Konzentration notwendig ist. Nach seinen Angaben verhalten sich die einzelnen Grundlagen folgendermaßen, wenn man die Resorptionsbedingungen bei Adeps suillus gleich 1 setzt:

Ad. suill.	gleich	1
Pasta Zinci oxyd.	„	1,2
Vaselin	„	2,4
Lanolin cum aqua (20%)	„	3
Physiol A	„	8,4
Physiol B	„	10
Eucerin c. aqua (50%)	„	15
Physiol C	„	40

Er beobachtete eine Keratolyse des Stratum corneum dann, wenn im Urin ein Salicylsäurespiegel von 6,5—8,5 mg nachgewiesen wurde.

Schließlich hängt noch nach Kionka die perkutane Resorption von sekundären Umständen ab. Hautreizung durch chemische oder mechanische (Massage etc.) Einflüsse vermag wahrscheinlich infolge der dadurch bedingten besseren Durchblutung die Resorption weitgehend zu fördern.

Von den unter Berücksichtigung der vorher geschilderten Umstände als zweckmäßig anzugebenden Salicylpräparaten darf besonders eines, das Salhumin, unser besonderes Interesse in Anspruch nehmen, weil die Art seiner Zusammensetzung offenbar günstige Resorptionsbedingungen zustandekommen läßt. Das Salhumin ist eine Kombination von freier Salicylsäure, Humussäuren und kolloidaler Kieselsäure als Grundlage. Nach den Angaben der Herstellerfirma enthalten 25 g der Salbe:

4,9 g freie Salicylsäure bzw. salicylierte Humussäure,
1,9 g Zinksalicylat,
1,9 g Alkalisalicylat.

Über die Existenz der sogenannten Humussäuren ist viel gestritten worden. Nach Winkel, der in den Mooren Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Eisensalze, organische und anorganische Säuren, Radium und Fermente annimmt, soll es keine „Humussäuren" geben. Die saure Reaktion der Moore soll nach der Ansicht von Baumann und Guilli nicht durch die Humussäuren hervorgerufen werden, sondern auf Dissoziations- und Absorptionserscheinungen beruhen. Die vermeintlichen Humussäuren sollen Kolloide sein, die eine gewisse elektrische Spannung hervorrufen, durch die die Trennung in Ionen herbeigeführt wird. Die Zellhaut soll als Katalysator dienen.

Andere wieder, wie Kobert und Triller, bejahen die Existenz der Humussäuren unter Hinweis auf Rindell, der ihre chemische Natur bewiesen hat. Es sind Gemische, die Säuren enthalten, welche mit Laugen ionisierende Salze ergeben. Mit Ammoniak in wässriger Lösung entsteht ein Salz, das in Ammonium- und Humationen gespalten ist. Elektrolytisch verhalten sie sich ähnlich wie eine 3—4basische Säure. Biologisch wirken sie ausfällend und aufflockend auf rote Blutkörperchen und haben einen stark adstringierenden Effekt.

Die recht günstigen Resorptionsverhältnisse bei der Anwendung des Salhumins sind also offenbar begründet durch die Verwendung eines kolloidalen Gemisches als Grundlage kombiniert mit den adstringierenden Fähigkeiten der Humussäuren.

Hinsichtlich der Erfahrungen klinischer Art bei seiner Verwendung sei auf die Arbeiten von Muntner, Zimmermann und Hellstern, Jonke und Gerö hingewiesen. Uns interessiert hier ausschließlich das Ausmaß der Resorption von Salicylsäure durch die Haut, das bei der Verwendung dieses Präparates erreicht werden kann.

II.

Wir benutzten zur Feststellung der Resorption die im Urin erfaßbare Menge ausgeschiedener Salicylsäure. Von den verschiedenen Methoden der quantitativen Salicylsäurebestimmung benutzten wir eine kolorimetrische Methode, die von R. Kohler angegeben und von W. Blume modifiziert worden ist:

2 ccm des zu untersuchenden Urins werden in einem Reagenzglase mit 12 Tropfen einer 2 Vol. prozentigen Schwefelsäure angesäuert und mit 3 ccm Aether überschichtet. Zur Vermeidung der Aetherverdunstung wird das Reagenzglas mit einem dichtschließenden Kork- oder Gummistopfen verschlossen und dann dreimal in kürzeren Abständen geschüttelt. Das Schütteln muß in horizontaler Richtung erfolgen, da bei vertikalem Schütteln leicht Emulsionen auftreten, die den weiteren Versuchsverlauf stören. Nach dreimaligem Schütteln werden 2 ccm Aether abpipettiert und in ein zweites Reagenzgläschen mit 2 ccm einer 0,5 prozentigen, frisch bereiteten Eisenalaunlösung übergeführt, welches in ein Wasserbad von 35—40° C kommt, damit der Aether rasch verdunstet. Bei Anwesenheit von Salicylsäure entsteht eine violette Farbe. Die Intensität des Farbtones geht mit der Konzentration an Salicylsäure parallel.

Die quantitative Bestimmung erfolgt kolorimetrisch durch Vergleich mit Standardlösungen. Die Vergleichslösung muß frisch bereitet sein. Die Zubereitung geschieht in der Weise, daß 2 ccm einer Eisenalaunlösung mit 2 ccm Natriumsalicyl-Lösung in den Konzentrationen 1 : 3000, 1 : 3500, 1 : 4000, 1 : 4500 usw. bis 1 : 40 000 gemischt werden. Die lichte Weite und die Wanddicke aller für diese kolorimetrischen Vergleiche benutzter Reagenzgläschen muß gleich sein. Der Vergleich erfolgt bei Tageslicht, die Ermittlung des Gehaltes an Salicylsäure in mg% läßt sich aus den Daten ohne weiteres ableiten. Sie ergibt sich aus der Formel:

$$x = \frac{a + a/_2}{1000} \cdot m,$$

wobei a die Konzentration der Standardlösung, m die Menge des zu untersuchenden Urins und x der gesuchte Salicylsäuregehalt in mg ist.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die Einreibung auf einem bestimmten Hautareal erfolgte, wobei darauf Bedacht genommen wurde, daß die Technik des Einreibens bei den verschiedenen Versuchspersonen hinsichtlich der Dauer und der Intensität eine gleichbleibende war. Der Urin wurde dann in sechsstündigen Tages- und zwölfstündigen Nachtportionen gesammelt, wobei die Ausscheidung 24 Stunden lang verfolgt wurde, da sich im Laufe der Versuchsreihe ergab, daß während dieser Spanne die Ausscheidung im großen und ganzen abgeschlossen war. Zwar ließ sich auch vereinzelt noch eine längerdauernde Ausscheidung nachweisen, indessen handelte es sich nur noch um quantitativ nicht mehr erfaßbare Spuren, die bei der Auswertung unberücksichtigt bleiben konnten.

Nachstehend die Versuchsprotokolle einiger Versuchspersonen, bei denen zunächst unter den genannten Bedingungen die Inunktion von Salhumin vorgenommen wurde:

Pat. C. R., 24 J., Pleuritis sin.

27. II. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsr.
27. II.	12—18	400	30,0 mg
27/28.	18—6	500	87,5 „
28. II.	6—12	150	31,95 „
	12—18	250	37,5 „
28/29.	18—6	400	14,8 „
			201,75 mg

Dieselbe Pat.

18. III. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

18. III.	12—18	150	0 mg
18/19.	18—6	450	135,0 „
19. III.	6—12	200	41,4 „
	12—18	150	5,55 „
19/20.	18—6	300	Spuren
			181,95 mg

Pat. M. B. 46 J., Osteochondritis dissecans

10. II. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
10. III.	12—18	500	0 mg
10/11.	18—6	400	85,2 „
11. III.	6—12	300	67,1 „
	12—18	400	30,0 „
11/12.	18—6	500	18,5 „
			200,8 mg

Pat. E. S. 38 J., Morb. Basedow

25. IV. 6 Uhr früh Einreibung von 10 g Salh. auf 1000 qcm Rückenfläche

25. IV.	6—12	400	30,0 mg
	12—18	100	30,0 „
25/26.	18—6	1200	90,0 „
26. IV.	6—12	650	24,0 „
			174,0 mg

Pat. M. S., 41 J., Ileusverdacht

21. V. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

21. V.	12—18	70	5,25 mg
21/22.	18—6	100	99,0 „
22. V.	6—12	65	78,75 „
	12—18	50	30,0 „
22/23.	18—6	200	42,60 „
23. V.	6—12	68	5,1 „
			260,7 mg

Die Versuche zeigen, daß die Ausscheidung nach 24 Stunden beendet ist. Lediglich im letzten Versuch ließ sich ausnahmsweise eine nicht unwesentlich längere Ausscheidung feststellen, die wir bei den zahlreichen übrigen Versuchen nicht wieder angetroffen haben. Die Ausscheidung beginnt im allgemeinen nach 4—8 Stunden und erreicht nach 12 Stunden ihren Höhepunkt, um dann bald wieder abzusinken.

Die Errechnung des resorbierten Anteils der applizierten Salicylmenge würde zu folgenden Erhebungen Anlaß geben:

In den verabfolgten 10 g Salhumin sind nach Angaben der Herstellerfirma 1,84 g freie Salicylsäure, 0,76 g Zinksalicylat und die gleiche Menge Alkalisalicylat enthalten. Nach den eingangs erwähnten übereinstimmenden Versuchen von Moncorps und Kionka kommt für die Resorption lediglich die freie Salicylsäure, allenfalls noch die Salicylsäure-Ester in Frage. Man wird daher den Prozentsatz des resorbierten Salicyls nur unter Zugrundelegung des Gehaltes an freier Salicylsäure und Estern errechnen dürfen. Die genannten und zahlreiche andere Versuche ergeben demnach eine Resorption von durchschnittlich 12—15 Prozent. Jedoch ließ sich in einigen Fällen sogar eine Ausscheidung von fast 20 Prozent der zugeführten Menge feststellen. Der Durchschnittswert entspricht somit Ergebnissen von Sauerland, bei der Untersuchung der Ausscheidung aus dem Spirosal.

Das Hautareal, auf dem die Inunktion ausgeführt wird, muß ziemlich groß sein, wenn eine ausreichende Resorption stattfinden soll. Ein anfänglich von uns benutztes Areal von 600 qcm erwies sich als zu klein:

Pat. E. K., 24 J., Polyarthrit. rheum.

21. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 600 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
21. I.	12—18	210	Spuren
21/22.	18—6	320	50,24 mg
22. I.	6—12	160	34,08 „
	12—18	420	15,54 „
22/23.	18—6	300	negativ
			99,86 mg

30. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

30. I.	12—18	150	55,5 mg
30/31.	18—6	350	78,5 „
31. I.	6—12	500	37,5 „
	12—18	200	15,0 „
31.I.-1.II.	18—6	400	negativ
			186,5 mg

Es ergibt sich also bei der Verwendung einer Fläche von 1000 qcm eine beinahe doppelte Steigerung der resorbierten Menge gegenüber einer Resorption auf 600 qcm. Wir haben daher bei den weiteren Versuchen die Beobachtungen unter Verwendung eines 1000 qcm-Feldes fortgesetzt.

Eine weitere Steigerung der Resorption des Salicyls ließ sich feststellen, wenn die Inunktionen in kürzeren Zeitabständen wiederholt wurden:

Pat. S. M., 41 J., Ileusverdacht

28. V. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsr.
28. V.	12—18	150	0 mg
28/29.	18—6	350	80,65 „
29. V.	6—12	100	47,20 „
	12—18	250	18,75 „
29/30.	18—6	400	19,60 „
			166,40 mg

Dieselbe Pat.

30. V. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
30. V.	12—18	200	0 mg
30/31.	18—6	660	65,34 „
31. V.	6—12	700	52,50 „
	12—18	200	30,00 „
31/I.6.	18—6	700	25,9 „
			173,74 mg

Dieselbe Pat.

2. VI. 12 Uhr Einreibung von 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

2. VI.	12—18	300	29,7 mg
2/3.	18—6	1000	99,0 „
3. VI.	6—12	200	94,4 „
	12—18	150	70,8 „
3/4.	18—6	900	67,5 „
4. VI.	6—12	86	Spuren
			361,40 mg

Es ergibt sich also bei wiederholter Einreibung jedesmal eine deutliche Steigerung der resorbierten Salicylsäuremengen.

Ein weiterer Versuch zeigt uns dieselbe Tatsache:

Pat. E. St. 46 J., Cholecystitis

4. VI. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
4. VI.	12—18	100	7,5 mg
4/5.	18—6	250	53,25 „
5. VI.	6—12	400	39,6 „
	12—18	200	15,0 „
5/6.	18—6	250	18,75 „
			134,10 mg

6. VI. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

6/VI.	12—18	200	Spuren
6/7.	18—6	300	69,30 mg
7. VI.	6—12	600	59,4 „
	12—18	350	52,5 „
7/8.	18—6	600	45,00 „
			226,20 mg

8. VI. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

8. VI.	12—18	250	Spuren
8/9.	18—6	250	46,75 mg
9. VI.	6—12	300	56,1 „
	12—18	450	67,5 „
9/10.	18—6	650	97,5 „
10. VI.	6—12	800	29,6 „
			297,45 mg

Es sind also hier nach der ersten Inunktion 7,3 Prozent, nach der zweiten, die 48 Stunden später ausgeführt wurde, 12,3 Prozent und bei der dritten, wiederum 48 Stunden später, sogar 16,7 Prozent der im Salhumin aufgetragenen Salicylsäure im Harn wiedergefunden worden.

Das Zustandekommen der Resorptionserhöhung ist leicht erklärlich: Die Ursache liegt wohl unzweifelhaft in der keratolytischen Wirkung des Salicyls. Der keratolytische Effekt der kurz vorher stattgefundenen Einwirkung des Salicyls auf die Epidermis bedingt bei der Wiederanwendung eine gesteigerte Permeabilität des Hautorgans, wie es in den einleitenden allgemeinen Bemerkungen dieser Arbeit über die Hautresorption dargelegt worden ist.

Es erschien weiterhin notwendig, den Einfluß verschiedener Faktoren auf die mengenmäßige Resorption des Salicyls zu untersuchen. Wie eingangs erwähnt, läßt sich die Resorption durch die Haut durch verschiedene Einflüsse steigern, von denen eine stärkere Hyperaemisierung des Hautorganes zu erwarten ist.

A. Bestrahlungen mit Höhensonne.

Pat. H. L., 20 J., Pleurit. diaphragm.

23. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 600 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
23. I.	12—18	420	negativ
23/24.	18—6	430	32,25 mg
24. I.	6—12	320	10,84 „
	12—18	790	29,23 „
24/25.	18—6	490	negativ
			72,32 mg

Dieselbe Pat. 28. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 600 qcm Rückenfl. nach vorh. Höhensonne

28. I.	12—18	510	negativ
28/29.	18—6	570	42,7 mg
29. I.	6—12	100	15,0 „
	12—18	750	56,30 „
29/30.	18—6	415	negativ
			114,0 mg

Die geringe Absolutenmenge des ausgeschiedenen Salicyls findet ihre Erklärung in der Verwendung einer Hautfläche von nur 600 qcm. Die relative Steigerung der Resorption ist unverkennbar, sie beträgt im vorliegenden Falle nach vorhergehender Höhensonnebestrahlung 157 Prozent des Ausgangswertes.

B. Campherwein.

Eine vorherige Einwirkung von hautreizenden chemischen Substanzen läßt ebenfalls eine Steigerung der Resorption ähnlich der nach Höhensonnebestrahlung erkennen. Wir haben bei einigen Versuchspersonen vor der Anwendung des Salhumins das in Frage kommende Hautareal durch Einreibung mit Campherwein vorbehandelt. Die Resorption steigerte sich in diesen Fällen recht erheblich:

Pat. E. K., 24 J., Polyarthritis rheum.

21. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 600 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
21. I.	12—18	210	Spuren
21/22.	18—6	320	50,24 mg
22. I.	6—12	160	34,08 „
	12—18	420	15,54 „
22/23.	18—6	300	negativ
			99,86 mg

Dieselbe Pat.

3. II. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 600 qcm Rückenfläche

3. II.	12—18	80	Spuren
3/4.	18—6	100	16,6 mg
4. II.	12—18	250	118,00 „
	6—12	260	39,00 „
4/5.	18—6	50	1,85 „
			175,45 mg

Die Auswertung der Resorptionsergebnisse zeigt demnach eine auf 175 Prozent gesteigerte Ausscheidung.

C. Vollbad.

Schließlich wurde von uns noch die Wirkung eines Vollbades auf die Hautresorption beobachtet. Die Temperatur des Bades betrug 35° C, die Dauer 20 Minuten. Wir rechneten damit, daß hierbei einerseits die thermischen Einflüsse in Form einer besseren Hautdurchblutung in gleicher Weise wirksam sein würden wie bei der durch chemische und physikalische Reize erreichten Resorptionssteigerung. Andererseits ließ auch die durch ein längeres Bad bewirkte Änderung des Zustandes der Hautoberfläche im Sinne einer verstärkten Quellung eine erhöhte Wirksamkeit der keratolytischen Kräfte des Salicyls erwarten. Damit war die Grundlage für eine Summation zweier resorptionsfördernder Faktoren gegeben.

Die Versuche entsprachen durchaus den Erwartungen:

Pat. E. K., 24 J., Polyarthr. rheum.

30. I. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
30. I.	12—18	150	55,50 mg
30/31.	18—6	350	78,5 „
31. I.	6—12	500	37,5 „
	12—18	200	15,00 „
31./1.2.	18—6	400	negativ
			186,50 mg

Dieselbe Pat.

11. II. 12 Uhr 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche nach Vollbad von 20 Minuten

11. II.	12—18	300	45,00 mg
11/12.	18—6	300	225,0 „
12. II.	6—12	100	27,1 „
	12—18	300	22,5 „
12/13.	18—6	300	Spuren
			319,6 mg

Die Steigerung der Resorption ist also eine recht erhebliche, sie erreicht die Ausscheidung von 17 Prozent des aufgenommenen Salicyls gegenüber nur 10 Prozent bei nicht vorbehandelter Haut.

Andere Fälle lassen sogar eine Resorption von fast 20 Prozent errechnen, ein Prozentsatz, der bisher von keinem Autor erreicht worden ist:

Pat. S. M., 41 J., Ileusverdacht

2. VI. 32 6 Uhr früh 10 g Salhumin auf 1000 qcm Rückenfläche

Datum	Stunde	Urinmenge	mg Salicylsäure
2. VI.	6—12	300	0 mg
	12—18	300	29,7 „
2/3.	18—6	1000	99,0 „
3. VI.	6—12	200	94,4 „
	12—18	150	70,8 „
3/4.	18—6	900	67,5 „
4. VI.	6—12	90	Spuren
			361,40 mg

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Resorption von Salicylsäure aus dem Salhumin bei perkutaner Anwendung Durchschnittswerte von 12—15 Prozent, bezogen auf den Gehalt an Salicylsäure und Salicylsäure-Ester, ergibt. — Die Ausscheidung beginnt in der Regel 4 bis 6 Stunden nach der Inunktion, erreicht nach etwa 12 Stunden ihren Höhepunkt und ist nach 24 Stunden abgeschlossen. Eine länger als 24 Stunden andauernde Ausscheidung gehört zu den Ausnahmen. — Eine nach kurzem Zeitabstand wiederholte Inunktion ergibt eine beträchtliche Steigerung des ausgeschiedenen Salicyls, die Ursache dafür ist in der keratolytischen Wirkung der ersten Salicylapplikation zu erblicken. — Vorbereitende physikalische (Höhensonnebestrahlung) und chemische (Campherweineinreibung) Einwirkungen auf das zur Verwendung gelangende Hautareal erhöhen die Resorption. Diese Steigerung beruht auf der stärkeren Hyperaemisierung der Haut. Die stärkere Steigerung findet man nach einem vorhergehenden Vollbad, der Grund dürfte in einer Summation zweier Faktoren, nämlich den thermischen hyperaemisierenden Einflüssen des warmen Bades und der Erhöhung der keratolytischen Wirksamkeit des Salicyls auf die erweichte Haut bestehen. — Die Resorption läßt sich bis zu der bisher unbeobachteten Höhe von etwa 20 Prozent des auf die Haut verabfolgten Salicyls steigern.

Zusammenfassung.

1. Die Haut ist als eine „Diffusionsmembran" aufzufassen, die mit Cholesterinfetten durchtränkt ist und von Fett und Hauttalg überzogen wird. Es können ohne Schwierigkeiten solche Stoffe in sie eindringen, die sich in den die Membran überziehenden Flüssigkeiten lösen oder sich mit ihnen verbinden, insbesondere Fette und Öle.

2. Fette sind daher als Salbengrundlage sehr geeignet, sie dienen den verschiedensten Stoffen als Vehikel.

3. Noch besser sind die Resorptionsmöglichkeiten bei Salbengrundlagen in Emulsionsform. Durch die Verdunstungsverhältnisse dieser Emulsionen werden impermeable Verbände nachgeahmt und so die Resorption gesteigert.

4. Als neuer Faktor kommt zu den Salbengrundlagen noch das Medikament hinzu, das häufig seinerseits keratolytisch wirkt.

5. Eine der wichtigsten Keratolytika ist die Salicylsäure. Sie greift nicht, wie man früher glaubte, an der Keratinsubstanz selbst, sondern wahrscheinlich an den Hornalbumosen an.

6. Freie Salicylsäure wird ohne Schwierigkeiten resorbiert, Salicylate müssen vor der Resorption erst in freie Salicylsäure übergeführt werden, wobei die Anwesenheit von Seifen und Alkali in der Salbengrundlage störend wirkt.

7. Die Resorption kann durch mechanische (Höhensonne, Vollbad) oder chemische (Campherwein) Einflüsse gesteigert werden.

8. Je größer die zur Inunktion verwandte Fläche ist, desto mehr wird resorbiert.

9. Eine weitere Resorptionssteigerung tritt bei wiederholter Applikation in kurzen Zeitabständen auf.

10. Bei der Verwendung von Salhumin unter Kombination verschiedener obengenannter Hilfsfaktoren kommt man zu einer Resorption von fast 20 Prozent des dargereichten Salicyls.

Literaturverzeichnis

Bancroft, Journ. phys. chem. Bd. 16 und Bd. 17.
Baumann und Guilli, Mitt. d. bayr. Moorkulturanstalt, Heft 3 und 4.
Bernhardt und Strauch, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 104 und 106.
Blume und Breunig, Arch. f. exp. Phys. und Path. Bd. 161, H. 2.
Bourget, Therap. Monatshefte 1893, Bd. 7., S. 531.
Brodzynski, Arch. f. exp. Phys. und Path. 38.
Chopin, Brochure, Paris 1889.
Clayton, Die Theorie der Emulsionen und Emulgierungen, Berl. Springer 1924.
De Moulin, Anat. Anz. Bd. 56, S. 463.
Du Mesnil, Dtsch. Arch. f klin. Med. Bd. 50, 51 und 52.
Devrient, Arch. f. exp. Phys. und Path. Bd. 90, S. 242.
Ehrenberg, „Die Bodenkoloide", Lpzg., Theod. Steinkopf.
Ehrenberg und Bahr, Journ. f. Landwirtsch., Jg. 1913, S. 427.
Feser und Friedberger, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkd. H. 2. 1875.
Filehne, Berl. Klin. Wchschr. 1895, 3.
Filehne und Biberfeld, Beitrag zur chem. Phys. und Path. 1904, Bd. 5.
Fleischer, Untersuchungen üb. d. Resorptionsvermögen d. menschl. Haut, Erlangen 1877.
Freund, Zeitsch. f. wissensch. Bäderkunde, 1928, H. 9, S. 778.
Friedländer, der prakt. Arzt, 1930, II.
Friedrichsen, Arch. f. exp. Phys. und Path., Bd. 80, S. 251.
Gerö, Magy. Orvos 1932, Nr. 14/15.
Hanzlik und Thoburn, Journ. of biol. chem. Bd. 23, S. 187.
Harvey, Chem. Zentralblatt II. S. 97.
Hellstern, d. prakt. Arzt 1931.
Henderson und Crofutt, Americ. Journ. of physiol. 1905, Bd. 14.
Hodara, Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 23, S. 111.
Horneck, Therap. Monatsh. f. vet. Med. Bd. 1, H. 1, S. 27.
Impens, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 120, S. 1.
Jolles, Trutttwin Hdb. d. kosm. Chem., Lpzg., Ambrosius Barth 1924.
Jonke, Wien. med. Wschr. 1932 Nr. 27.
Kionka, klin. Wschr. 1931, Nr. 34, S. 1570.
und Fortschr. d. Therap. 1929, Nr. 6.
Keller und Machionini, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 150, S. 41.
Kobert und Triller, Ztschr. f. Balneologie 9. Jg., Nr. 3/4.
Mahn, Inauguraldiss. Breslau, 1897.
Menschel, Arch. f. exp. Phys. u. Path. Bd. 110, S. 1.
Meyer, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 78, S. 269.
Moncorps, Arch. f. e. P. P. Bd. 141, 152, 155, 162, 163.
Mosso, ebenda, Bd. 26, S. 267.
Muntner, Schweiz, med. Wschr. 1929.
Odén, Ber. d. dtsch. chem. Gesellsch., Jg. 193, Bd. I.
Rausch, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1897, Bd. 24.
Rindell, Intern. Mitt. f. Bodenkunde, Berl. 1911, Bd. 1.
Rothmann, Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 131, S. 549.
Sauerland, Biochem. Ztschr. Bd. 40, S. 56.
Spath, Süddtsch. Apothekerztg. 1906, Nr. 23.
Stejskal, Ref. Münch. med. Wschr, 1927, S. 1938.
Sutton, Monatsh. f. prakt. Dermat. 1906, S. 371.
Tacke, Landwirtsch. Jahrbuch, Bd. 41, S. 717.
Unna, dtsch. med. Wschr. 1926, Nr. 5.
Winkel, Ztschr. f. Balneologie, 8. Jg. Nr. 21/22.
Winternitz, A. e. P. P., Bd 28, S. 405.
Zimmermann, schweizer med. Wschr. 1929.

Lebenslauf.

Max Wolff, geb. am 5. August 1908 in Myslowitz O/S. als Sohn des Kaufmanns Adolf Wolff.

Ostern 1927 Reifeprüfung, Johannesgymnasium, Breslau.

Medizinstudium in Breslau, Frankfurt a. M., Freiburg i. B. und Hamburg.

Ärztliche Vorprüfung am 9. 11. 29 in Breslau.

Ärztliche Staatsprüfung am 28. 1. 33 in Breslau.

Druck: Max Püffel G. m. b. H., Breslau 6